

Christof Rottenburger  
Dr. med.

**Klonotypische CD20<sup>+</sup> und CD19<sup>+</sup> B-Zellen im peripheren Blut von Patienten mit Multiplem Myelom nach Hochdosismotherapie und peripherer Blutstammzelltransplantation.**

Geboren am 08.02.1973 in Freudenstadt  
Reifeprüfung am 19.05.1992 in Freudenstadt  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1994 bis SS 2001  
Physikum am 02.04.1996 an der Universität Giessen  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Heidelberg  
Staatsexamen am 08.05.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin  
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. H. Goldschmidt

Das Multiple Myelom ist eine klonale B-Zellerkrankung. Als Therapie für Patienten mit Multiplem Myelom bis zum 65. Lebensjahr hat sich die Hochdosismotherapie mit nachfolgenden PBSCT etabliert. Durch diese lassen sich im Vergleich zur herkömmlichen Chemotherapie bessere Remissionsraten und längere Überlebenszeiten erreichen. Eine Heilung ist hiermit jedoch für die meisten Patienten nicht möglich. Um dem Ziel einer definitiven Heilung näher zu kommen, werden verschiedene immunologische Therapieansätze, unter anderem die Verwendung von Antikörpern gegen Antigene, welche von Myelomzellen, aber auch gesunden Zellen exprimiert werden, erprobt. Ungeklärt in Hinsicht auf das Multiple Myelom ist die Bedeutung einer im PB zirkulierenden Vorläuferzelle. Von dieser wird vermutet, daß es sich um eine B-Zelle handelt, welche resistent gegenüber der HDT und für die Entwicklung eines Rezidivs bei den behandelten Patienten verantwortlich ist. Verschiedene Autoren berichten, daß diese Vorläuferzelle den B-Zellmarker CD19 exprimiert, die Expression anderer B-Zellmarker auf dieser Zelle wurde bisher nicht untersucht.

Über den Anteil an klonotypischen Zellen innerhalb der CD19<sup>+</sup> Zellen aus dem PB von Patienten mit Multiplem Myelom herrschen kontroverse Ansichten. In dieser Arbeit wurde daher der Tumorzellanteil innerhalb der CD19<sup>+</sup> und CD19<sup>-</sup> Zellfraktionen, welche aus dem PB von Patienten gewonnen wurde, untersucht. Um die gewonnenen Daten zu verifizieren und zudem die Möglichkeit einer Antikörpertherapie für die Behandlung des Multiplen Myeloms zu prüfen, wurden parallel dazu mittels des therapeutischen Anti-CD20-Antikörpers Rituximab<sup>®</sup> CD20<sup>+</sup> und CD20<sup>-</sup> Zellfraktionen gewonnen. Das CD20-Antigen stellt einen mit CD19 auf B-Zellen koexprimierten Zellmarker dar. Der Anteil der Tumorzellen innerhalb der so gewonnenen CD20<sup>+</sup>, CD20<sup>-</sup>, CD19<sup>+</sup> und CD19<sup>-</sup> Zellfraktionen von 12 Patienten nach HDT und PBSCT wurde anschließend mittels einer ASO-PCR quantifiziert. Zwei dieser Patienten wurden zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht.

Beim Vergleich der Tumorzellgehalte zwischen den CD20<sup>+</sup> und CD19<sup>+</sup> Zellfraktionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Weiterhin ergab sich innerhalb einer Gruppe von sieben Patienten, welche sich in einer anhaltenden Remission befanden, im Median keine Tumorzellen innerhalb der CD20<sup>-</sup> und CD19<sup>-</sup> Zellfraktionen, wogegen innerhalb der CD20<sup>+</sup> Fraktionen im Median noch 2 Tumorzellen pro ml PB nachgewiesen werden konnten. Innerhalb einer Gruppe von fünf Patienten, welche im Rezidiv untersucht wurden, waren in den CD20<sup>-</sup> und CD19<sup>-</sup> Fraktionen im Median etwa um den Faktor 10 höhere Anteile klonotypischer Zellen als in den CD20<sup>+</sup> und CD19<sup>+</sup> Zellfraktionen nachweisbar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen nicht signifikant voneinander abweichende Anteile klonotypischer Zellen innerhalb der CD20 und CD19 Antigen tragenden Zellfraktionen. Diese wurden unabhängig voneinander aus dem PB von Patienten mit Multiplem Myelom gewonnen und bestätigen somit die von verschiedenen Gruppen beschriebenen, geringen Anteile an klonotypischen Zellen innerhalb der CD19<sup>+</sup> Zellfraktionen aus dem PB von Patienten mit Multiplem Myelom. Es zeigt sich, daß nach einer HDT zirkulierende CD20<sup>+</sup> Zellen des malignen Klons im PB verbleiben, welche durch den Anti-CD20-Antikörper Rituximab<sup>®</sup> gebunden werden. Unter der Annahme, daß diese therapieresistenten Zellen für das Rezidiv der mittels HDT behandelten Patienten verantwortlich sind, erscheint somit eine Antikörpertherapie mit Rituximab<sup>®</sup> bei Patienten mit Multiplem Myelom nach HDT und PBSCT sinnvoll.